Ueber die

Anhydroester

der

α-Aminosäuren

und eine

Synthese der Mercaptursäuren.

INAUGURAL-DISSERTATION

VERFASST UND DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT ROSTOCK

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

VORGELEGT VON

FRANZ WEISS

AUS ST. BLASIEN (BADEN).

STRASSBURG

VERLAG VON KARL J. TRÜBNER

1895.

Referent: Professor **Dr. Michaelis.**

Seinen Eltern.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553622_0025

Aus den α-Aminosäuren und ihren Derivaten sind Condensationsprodukte auf mannigfaltige Weise und von verschiedenartiger Zusammensetzung erhalten worden.

Die einfachste Art der Wasserabspaltung aus den α-Aminosäuren, durch welche Anhydride, die in ihrer Zusammensetzung den Anhydriden der einbasischen Säuren entsprechen, sich bilden, ist bis jetzt nicht mit Sicherheit beobachtet worden.

Dagegen kennt man eine grosse Zahl von Körpern, welche durch Abspaltung von zwei Molekülen Wasser aus zwei Molekülen der Aminosäuren unter Ringschliessung gebildet werden. Diese Körper, welche Abkömmlinge des Piperazins darstellen, entstehen aus Aminosäuren beim Erhitzen im Salzsäurestrom. Die einfachste der hierher gehörigen Verbindungen ist das Glycinanhydrid (α-γ-Diacipiperazin Bischoff's)

$$NH \begin{cases} CH_2 - CO \\ CO - CH_2 \end{cases} NH,$$

welches von Curtius[1]) entdeckt und von Curtius und Goebel[2]) genauer untersucht worden ist. Es bildet sich ausser durch die genannte Reaction auch beim Stehen der wässerigen Lösung des Glycocoll-Aethylesters.

---

[1]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XVI, S. 755.

[2]) Journ. f. prakt. Chem., Bd. 37, S. 173.

Aus dem Alanin hat Preu[1]) schon vor längerer Zeit ein dem obigen analoges Anhydrid durch Erhitzen im Salzsäurestrom erhalten, welchem er die einfache Formel

$$CH_3 - CH \begin{cases} NH \\ | \\ CO \end{cases}$$

des Lactimids zuschrieb.

Dieselbe Art der Wasserabspaltung tritt viel leichter ein, wenn eine Alkyl-, besonders eine Phenylgruppe im Amidrest der Aminosäuren enthalten ist. Die erste hierher gehörige Beobachtung wurde von Paul J. Meyer[2]) gemacht, welcher aus dem Phenylglycocoll das Anhydrid

$$C_6H_5 - N \begin{cases} CO - CH_2 \\ CH_2 - CO \end{cases} N - C_6H_5$$

(Diphenyl-α-γ-Diacipiperazin) durch blosses Erhitzen erhielt. Körper von ähnlicher Zusammensetzung sind später von Abenius und Widmann[3]), welche sie als Piazinderivate bezeichneten, und von Bischoff und seinen Schülern[4]), welche ihnen den Namen α-γ-Diacipiperazine beilegten, untersucht worden. Namentlich die letztgenannten Autoren haben eine grössere Zahl von Bildungsweisen dieser Körper kennen gelehrt.

Während das Glycocoll beim Erhitzen für sich tiefgehende Umwandlung und Zersetzung erfährt, geht das Sarkosin ganz glatt in ein Anhydrid über, dessen Constitution von J. Mylius[5])

$$CH_3 - N \begin{cases} CH_2 - CO \\ CO - CH_2 \end{cases} N - CH_3$$

(Dimethyl-α-γ-Diacipiperazin nach Bischoff's Benennungsweise dieser Körper) aufgeklärt worden ist.

---

[1]) Ann. d. Chem., Bd. 134, S. 372.

[2]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. X, S. 1967.

[3]) Journ. f. prakt. Chem., Bd. 38, S. 296.

[4]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XXII, S. 1774, Bd. XXIII, S. 2003, Bd. XXV, S. 2940.

[5]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XVII, S. 286.

Ein anderes Verhalten zeigen diejenigen Aminosäuren, welche ein Säureradikal in der Amidgruppe enthalten, wie z. B. die Hippursäure. Von letzterer sind Anhydride, welche als Piperazinderivate anzusehen wären, nicht bekannt.

Dagegen sind interessante Reactionen beobachtet worden, welche bei der Condensation von Hippursäure mit Benzaldehyd und anderen Aldehyden der aromatischen Reihe, auch mit Brenztraubensäure eintreten, wenn man die genannten Substanzen bei Gegenwart von Essigsäureanhydrid aufeinander einwirken lässt. Dieses Verhalten der Hippursäure ist zuerst von Plöchl[1]), später von Rebuffat[2]) und von Erlenmayer jun.[3]) studirt worden. Nach Erlenmayer verläuft die Reaction zwischen Benzaldehyd und Hippursäure in folgender Weise:

$$\underset{\text{Benzaldehyd}}{C_6H_5 - CHO} + \underset{\text{Hippursäure}}{C_9H_9NO_3} = \underset{\text{Benzoylamido-zimmtsäurelactimid.}}{C_{16}H_{11}NO_2} + 2\,H_2O$$

Dem gebildeten Lactimid kommt folgende Constitution zu:

$$C_6H_5 - CH = \underset{\diagdown\!\!\diagup}{C - CO}$$
$$N - CO - C_6H_5.$$

Durch Aufnahme von einem Mol. Wasser (bei Einwirkung von Säuren oder Alkalien) geht obiges Lactimid leicht in die Benzoylamidozimmtsäure über:

$$C_6H_5 - CH = \underset{\diagdown\!\!\diagup}{C - CO} + H_2O = C_6H_5 - CH = \underset{\diagdown}{C - COOH}$$
$$N - CO - C_6H_5 \qquad\qquad NH - CO - C_6H_5$$

Benzoylamidozimmtsäure.

Phtalsäureanhydrid gibt mit der Hippursäure unter denselben Bedingungen ein ähnliches Condensationsproduct wie der Benzaldehyd.

---

[1]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XVI, S. 2815 Bd. XVIII, S. 1183, Bd. XIX, S. 3168.

[2]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XXII, S. 551 c.

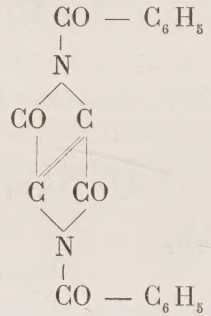
[3]) Ann. d. Chem., Bd. 275, S. 1.

Chlorhaltige Condensationsproducte der Hippursäure, welchen die Formeln C_9H_6ClNO und $C_9H_5Cl_2NO$ zukommen, hat schon vor längerer Zeit Schwanert[1]) bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Hippursäure erhalten. Diese Körper sind nach Rügheimer[2]) als Substitutionsproducte des Isochinolins anzusehen. Durch weitere Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf das Dichlorproduct Schwanert's erhielt Rügheimer eine sauerstofffreie Substanz von der Zusammensetzung $C_9H_5Cl_6N$, welche nach ihm ein Derivat des hydrirten Isochinolins darstellt.

Beim Erwärmen von Hippursäureäthylester mit Phosphorpentachlorid und längerem Erhitzen der entstandenen gelben Lösung im Rohr auf 140° erhielt Rügheimer[3]) einen Körper von der Zusammensetzung $C_{18}H_{10}N_2O_4$, welchen er Hippuroflavin nannte. Die Bildung dieses Körpers geschieht nach folgender Gleichung:

$$\underset{\text{Hippursäureester}}{2\,C_{11}H_{13}NO_3} = \underset{\text{Hippuroflavin.}}{C_{18}H_{10}N_2O_4} + 2\,C_2H_5OH + 4\,H.$$

Rügheimer schreibt dem Hippuroflavin folgende Constitution zu:



Beim Erhitzen von Natriumäthylat und Hippursäureester beobachtete Rügheimer ferner die Bildung von zwei neuen Körpern: $C_{18}H_{14}N_2O_4$ und $C_{27}H_{21}N_3O_6$, von welchen er den

[1]) Ann. d. Chem., Bd. 112, S. 59.
[2]) Ber. d. D. Chem. Ges., Bd. XIX, S. 1172.
[3]) Der. d. D. chem. Ges., Bd. XXI, S. 3321.

ersten als ein Tetrolderivat, als Dibenzamidodioxytetrol, den zweiten als Tribenzamidophloroglucin betrachtete. Später hat Rügheimer[1]) die Auffassung des letztgenannten Körpers berichtigt, welchen er nunmehr als Hippurylhippursäure ansieht und welchem die Zusammensetzung $C_{18}H_{16}N_2O_5$ zukommt; er beschrieb ausserdem noch complicirter zusammengesetzte Substanzen, welche er aus Hippursäureester erhalten hat, deren Constitution, obwohl auch Formeln dafür aufgestellt wurden, nicht genügend aufgeklärt ist.

Auf Veranlassung von Herrn Professor Baumann habe ich vor einigen Jahren eine Untersuchung über Condensationsproducte von Hippursäure- und Benzoylamidopropionsäureestern unternommen, welche ausgeht von einer in den Farbenfabriken vorm. Fried. Bayer & Co. in Elberfeld gemachten Beobachtung. Auf Anregung von Herrn Professor Baumann haben genannte Fabriken die Benzoylamidophenylessigsäure und ihren Phenolester dargetellt und bei der Bildung des letzteren, wobei Phosphoroxychlorid angewandt wurde, wenn die Temperatur etwas über 100° stieg, einen beständigen neutralen Körper erhalten, welcher von dem erwarteten Ester in der Zusammensetzung durch den Mindergehalt von einem Mol. Wasser verschieden war.

Der Benzoylamidophenylessigsäurephenylester

$$C_6H_5 - CH \begin{cases} NH\,CO\,C_6H_5 \\ COO\,C_6H_5 \end{cases} = C_{21}H_{17}NO_3$$

stellt in Wasser unlösliche, farblose Krystalle dar, welche bei 131° schmelzen[2]). Der daraus gebildete Anhydrokörper $C_{21}H_{15}NO_2$ schmilzt bei 101° und ist ausgezeichnet durch grosse Beständigkeit gegen Alkalien.

Zur Aufklärung der Constitution dieses Anhydroproductes, welches die Farbenfabriken vorm. Fried. Bayer & Co., Elberfeld, bereitwilligst Herrn Professor Baumann überliessen, wurde als bequemeres Ausgangsmaterial der Hippursäurephenylester verwendet.

---

[1]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XXII, S. 1954.

[2]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XXIV, S. 3, 432.

Bald nach Beginn der Untersuchung zeigte es sich, dass durch diese Versuche ausser der Lösung der gestellten Frage auch ein anderes, im hiesigen Laboratorium wiederholt angestrebtes Ziel[1]), erreicht werden könne, die Synthese der Mercaptursäuren und des ihnen nahe verwandten Cystins.

In einer vorläufigen Mittheilung[2]) habe ich über die Gewinnung des Ausgangsmaterials und die Bildung der Anhydrohippursäureester berichtet. Durch diese Publikation wurden Rügheimer und Küsel[3]) zu einer weiteren Veröffentlichung über die von ihnen erzielten Resultate über das Hippuroflavin veranlasst, wobei sie die Darstellung eines Oxyhippursäureäthylesters, welcher in nächster Beziehung zu dem von mir beschriebenen Anhydrohippursäurephenylester steht, erwähnen.

Denselben Körper hatte ich damals schon auf einem anderen Wege dargestellt. In einer weiteren Mittheilung[4]) habe ich die Richtung meiner weiteren Versuche, welche damals schon die Synthese der Mercaptursäuren und des Cystins in Aussicht zu nehmen gestatten, genau angegeben.

Die Aufgabe, eine Synthese der Mercaptursäuren aufzufinden, ist in der damals angegebenen Weise gelungen, und es ist wahrscheinlich, dass auf dem gleichen Wege auch die synthetische Darstellung des Cystins möglich sein wird.

Im Folgenden werden die Anhydroverbindungen der Hippursäure- und der Benzoylamidopropionsäureester, ihre Abkömmlinge, und deren Ueberführung in geschwefelte Körper, welche vom Cysteïn, wie die Mercaptursäuren, sich ableiten, beschrieben.

A. Versuche mit Hippursäure.

1. Der Hippursäurephenylester $C_{15}H_{13}NO_3$,

$$C_6H_5 - CO - NH - CH_2 - COO - C_6H_5$$

wurde auf folgende Weise in guter Ausbeute erhalten:

10 gr. fein gepulverter Hippursäure werden mit 7 gr. Phenol gemischt, diesem Gemenge bei Wasserbadtemperatur

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 16, S. 552
[2]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XXVI, S. 1699.
[3]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XXVI, S. 2319.
[4]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XXVI, S. 2641.

in kleinen Portionen 6—8 gr. Phosphoroxychlorid beigefügt, und so lange weiter erwärmt, bis vollständige Lösung eingetreten ist. Das Reactionsproduct wird in Wasser gegossen, die gebildeten Säuren durch Sodalösung neutralisirt, und so lange mit Wasser ausgewaschen, bis die Anfangs weiche Masse zu einem weissen Krystallbrei erstarrt. Durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Alkohol erhält man den Ester rein in Form tafelförmiger, bei 104° schmelzender Krystalle, welche sich leicht in Alkohol, Aether, Benzol und Chloroform, schwer in Schwefelkohlenstoff und Eisessig, nicht in Petroläther lösen. Mit Wasserdampf ist der Ester nicht flüchtig.

Die Analyse ergab folgende Werthe:

I. 0,1544 gr. Substanz gaben 0,430 gr. Kohlensäure entsprechend 70,57 % C und 0,0755 gr. Wasser entsprechend 5,43 % H.

II. 0,178 gr. Substanz lieferten bei 14° C. und 746 mm. B. 8,9 cbcm. feuchten Stickstoff entsprechend 5,53 % N.

Berechnet auf $C_{15}H_{13}NO_3$:	Gefunden:
C = 70,58 %	70,57 %.
H = 5,10 »	5,43 »
N = 5,49 »	5,53 »
O = 18,82 »	—
99,99 %	

Schon nach kurzem Kochen mit Säuren oder verdünnten Alkalien wird der Ester in seine Componenten gespalten.

2. Anhydrohippursäurephenylester $C_{15}H_{11}NO_2$.

Löst man obigen Ester in der 5—6fachen Menge Phosphoroxychlorid und erhält diese Lösung während etwa einer Viertelstunde im Sieden, so tritt zunächst Trübung ein, die indess bald wieder verschwindet, während die Flüssigkeit sich braun zu färben beginnt. Bei Eintritt dieser Bräunung wird das Erhitzen unterbrochen, und die Flüssigkeit allmälig in Wasser gegossen. Man neutralisirt mit Natronlauge, wäscht mit viel Wasser aus, bis nach einigen Stunden die abgeschiedene ölige Masse krystallinisch erstarrt. Letztere wird in Alkohol

gelöst, die Lösung mittelst Thierkohle entfärbt, und durch freiwillige Verdunstung zur Krystallisation gebracht.

Dieses neue Product bildet farblose, lange, büschelige Nadeln vom Schmelzp. 42°, leicht löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol, Schwefelkohlenstoff und Eisessig, unlöslich in Petroläther. Der Körper ist mit Wasserdämpfen flüchtig und auf diese Weise leicht rein zu erhalten. Die Ausbeute beträgt 60—70% des angewandten reinen Esters.

Analysen:

I. 0,1813 gr. Substanz gaben 0,505 gr. Kohlensäure, entsprechend 76,12% C und 0,0815 gr. Wasser entsprechend 4,98% H.

II. 0,0674 gr. Substanz ergaben bei 12° C. und 741 mm. B. 3,35 cbcm. feuchten Stickstoff, entsprechend 5,68% N.

Berechnet auf $C_{15}H_{11}NO_2$:	Gefunden:
C = 75,95%	76,12%.
H = 4,64 »	4,98 »
N = 5,90 »	5,68 »
O = 13,50 »	—
99,99%	

Dieser neue Körper unterscheidet sich somit in seiner Zusammensetzung von dem Hippursäurephenylester durch den Mindergehalt von 1 Mol. Wasser. Von wässerigen Alkalien und Natriumamalgam wird er entgegen jenem nicht im geringsten angegriffen, bei Einwirkung mässig verdünnter Salzsäure dagegen glatt in Phenol und Hippursäure bezw. Benzoësäure und Glycocoll gespalten. Das bei der Spaltung gebildete Glycocoll wurde als Glycocollkupfer nach einem von Wulff[1]) angegebenen Verfahren folgendermassen nachgewiesen:

Die salzsaure Lösung des Glycocolls wird zur Vertreibung der überschüssigen Salzsäure zur Trockne verdunstet, der Rückstand in heissem Wasser aufgenommen, die heisse Lösung, um sie chlorfrei zu machen, mit schwefelsaurem Silber gefällt, vom Chlorsilber abfiltrirt und das überschüssige Silber durch Schwefelwasserstoff entfernt. Das Filtrat wird zum Sieden erhitzt, nach Verjagen des Schwefelwasserstoffs mit kohlensaurem Baryt in Substanz gefällt, und vom gebildeten schwefel-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XVII, S. 475.

saurem Baryt und dem überschüssigen kohlensauren Baryt abfiltrirt. Die so erhaltene Flüssigkeit wird bis zur Syrupconsistenz eingedampft, in wenig Wasser aufgenommen, mit frisch gefälltem, rein gewaschenen Kupferoxydhydrat erwärmt und filtrirt. Aus dem Filtrat scheiden sich auf Zusatz von Alkohol blaue Nadeln von Glycocollkupfer aus.

Cu-Bestimmung:

Berechnet:	Gefunden:
27,67 %	27,90 %.

Lässt man auf den Anhydrohippursäurephenylester bei Wasserbadtemperatur trockenes Chlor einwirken, so findet Aufnahme von zwei Atomen Chlor statt. Das gebildete Additionsproduct $C_{15}H_{11}Cl_2NO_2$ ist ausserordentlich veränderlich und wird sehr leicht unter Abspaltung von Salzsäure zersetzt. Diese Zersetzung macht sich auch schon während der Einwirkung des Chlor bemerkbar. Die Substanz sintert bei 52° und schmilzt bei ca. 150° unter Zersetzung. Durch Alkalien erleidet sie schnell eine völlige Spaltung, wobei Benzoësäure, Phenol und Ammoniak gebildet werden.

Analyse:

I. 0,1465 gr. Substanz lieferten 0,141 gr. Chlorsilber, entsprechend 23,85 % Cl.

II. 0,2531 gr. Substanz ergaben bei 20° C. und 747 mm. B. 9,7 cbcm. feuchten Stickstoff, entsprechend 4,27 % N.

Berechnet auf $C_{15}H_{11}Cl_2NO_2$:	Gefunden:
C = 58,49 %	—
H = 3,57 »	—
Cl = 23,37 »	23,85 %.
N = 4,54 »	4,27 »
O = 10,39 »	—
100,36 %	

3. Anhydrohippursäureäthylester $C_{11}H_{11}NO_2$.

Hippursäureäthylester, der nach einem von Stenhouse[1]) angegebenen Verfahren dargestellt wurde, mit der fünffachen

[1]) Ann. d. Chem., Bd. 31, S. 149.

Menge Phosphoroxychlorid in gleicher Weise behandelt wie der Phenylester (siehe oben). Dabei entstand ein braunes Oel, welches in Wasser eingetragen wurde. Nach Uebersättigen mit Natronlauge wurde mit Wasserdampf destillirt. Dabei gingen kleine Mengen eines farblosen Oels über, dessen Bildung, als nur kleine Mengen von Hippursäureäthylester verarbeitet wurden, anfänglich übersehen wurde. Das Destillat wurde mit Aether ausgeschüttelt und die Aetherlösung im Vacuum verdunstet. Als Rückstand blieb ein gelbes, eigenthümlich riechendes Oel, das bei längerem Aufbewahren zu langen Krystallnadeln erstarrte, die bei 58° schmolzen.

Die Ausbeuten dieses Condensationsproductes waren indess sehr geringe und betrugen etwa nur $1-1^1/_2$ % des angewandten Esters. Immerhin erhielt ich eine zur Analyse hinreichende Menge der Substanz, wobei folgende Werthe sich ergaben:

I. 0,1355 gr. Substanz lieferten 0,3482 gr. Kohlensäure, entsprechend 70,00 % C und 0,078 gr. Wasser entsprechend 6,34 % H.

II. 0,1161 gr. Substanz ergaben bei 27° C. und 736 mm. B. 8,6 cbcm. feuchten Stickstoff, entsprechend 7,64 % N.

Berechnet auf $C_{11}H_{11}NO_2$:	Gefunden:
C = 69,84 %	70,00 %.
H = 5,92 »	6,34 »
N = 7,40 »	7,64 »
O = 16,93 »	—
100,09 »	

Der Anhydrohippursäureäthylester ist sehr schwer löslich in Wasser, leichter in Alkohol und Aether, wird von Alkalien nicht angegriffen, von Salzsäure dagegen leicht in Hippursäure und Alkohol gespalten, zeigt überhaupt in jeder Beziehung die grösste Aehnlichkeit mit dem Anhydrohippursäurephenylester.

Für die Erklärung der Constitution dieser Condensationsproducte ergaben sich mehrere Möglichkeiten, von welchen auf Grund der von mir angestellten Versuche als wahrscheinlichste folgende[1]) bezeichnet wurde:

$$C_6H_5 - CO - N - CH$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\quad \diagdown$$
$$\qquad\qquad\qquad\qquad\quad C - (O - R).$$

[1]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XXVI, S. 2641.

Bei der Untersuchung dieser Körper war von vornherein die Frage in Betracht zu ziehen, ob die Wasserabspaltung nicht in der Art erfolge, dass zwei Mol. Ester unter Verlust von zwei Mol. Wasser sich vereinigten, ein Vorgang, wie er von Traube[1]) beim Sarkosin beobachtet und von F. Mylius[2]) richtig erklärt wurde.

Bischoff und seine Schüler[3]) haben eine grosse Anzahl von solchen Verbindungen eingehend studiert, die durch Zusammentritt zweier Moleküle Aminosäuren gebildet und als α-γ-Diacipiperazine vom Typus

$$R - N \begin{matrix} CH_2 - CO \\ CO - CH_2 \end{matrix} N - R$$

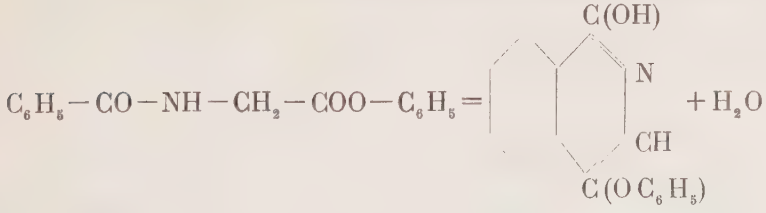
bezeichnet worden sind.

Im vorliegenden Falle konnte indess leicht festgestellt werden, dass die Bildung der Anhydrohippursäureester nicht im Sinne der von Bischoff untersuchten Reaction verläuft. Denn die Molekularbestimmung des Anhydrohippursäurephenylesters ergab einen Werth, welcher für die einfache Formel $C_{15}H_{11}NO_2$ genau stimmte:

Substanz:	Naphtalin:	Erniedrigung:	Molekulargewicht: Berechnet:	Gefunden:
0,215	10,0	0.645	237	233

Eine zweite Möglichkeit war die, dass bei der Condensation des Hippursäurephenylesters ein Isochinolinderivat entstehen würde, wie sie Rügheimer (s. o.) durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Hippursäure, wenn auch nur in sehr geringen Mengen, erhalten zu haben glaubt.

Die Reaction verliefe hierbei nach folgender Gleichung:



[1]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XV, S. 2111.
[2]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XVII, S. 286.
[3]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XXII, S. 1774, XXIII, S. 2003, XXV, S. 2940.

Für diese Constitution schien zunächst der Umstand zu sprechen, dass es nicht ohne Weiteres gelang, aus den Estern der Hippursäure mit Alkoholen ähnliche Condensationsproducte wie aus den Phenylestern zu erhalten; ferner, dass der Anhydrohippursäureester nicht nur mit Wasserdampf flüchtig ist, sondern auch durch Natronlauge selbst bei langem Kochen so gut wie nicht angegriffen wird.

Indessen hat die weitere Untersuchung ergeben, dass die Ester der Hippursäure mit Alkoholen unter den gleichen Bedingungen, wie die Phenylester, mit Phosphoroxychlorid condensirt werden; die Gewinnung dieser Condensationsproducte ist aber wegen ihrer leichteren Flüchtigkeit und wegen ihrer Unbeständigkeit viel schwieriger als die der Condensationsproducte aus den Phenylestern.

Der Gedanke, dass ein Isochinolinderivat vorliege, wurde indessen auch durch das Verhalten des Anhydroesters völlig ausgeschlossen, welcher beim Erhitzen mit Säuren glatt in Benzoësäure, Glycocoll und Phenol zerfällt (s. o.).

Eine dritte Möglichkeit der Constitution der Anhydrohippursäureester, welche durch folgende Formel bezeichnet wird:

$$C_6H_5 - CO - NH - CH_2 - COO - C_6H_5 + H_2O = C_6H_5 - CO - NH - C \equiv C(OC_6H_5)$$

war ohne Weiteres auszuschliessen. Gegen sie spricht das ganze Verhalten des Körpers, welcher kein Acetylenderivat sein kann, und der Umstand, dass die Benzoyl-α-Amidopropionsäure gleiche Condensation liefert, wie die Hippursäure, worüber später eingehend berichtet wird.

Die Bildung eines Körpers von der Zusammensetzung

$$C_6H_5 - C = N \diagdown\diagup CH - COO - C_6H_5$$

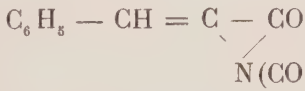
ist ausgeschlossen durch das Verhalten des Condensationsproductes gegen Alkalien und Säuren. Wäre obige Formel ein Ausdruck des Verhaltens des Condensationsproducts, so müsste aus demselben leicht unter Abspaltung von Stickstoff

in Form von Ammoniak ein Zimmtsäure- oder Hydrozimmtsäurederivat zu erhalten sein. Bei keinem der hierauf gerichteten Versuche war es aber möglich, den Stickstoff aus der Verbindung abzuspalten, ohne dass zugleich Benzoësäure oder Benzamid erhalten wurden. In keinem Falle wurde dabei die Bildung eines Körpers, der zur Zimmtsäure in Verbindung stände, beobachtet.

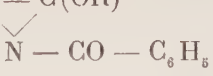
Alle Versuche mit den Anhydrohippursäureestern sprechen vielmehr dafür, dass die oben geschilderte Condensation in naher Beziehung steht zu der zuerst von Plöchl[1]) und dann von E. Erlenmayer jun.[2]) studirten Reaction zwischen Benzaldehyd und Hippursäure (s. oben), bei welcher eine Ringbildung

anzunehmen ist, wobei zwischen den beiden Kohlenstoffatomen eine doppelte Bindung bestehen muss.

Dem Lactim der Benzoylamidozimmtsäure kommt nach Erlenmayer die Formel



zu, während für die Anhydrohippursäureester nach den noch ferner zu beschreibenden Versuchen die Constitution



sich ergibt.

4. Oxyhippursäurephenylester $C_{15}H_{13}NO_4$
$C_6H_5 - CO - NH - CH(OH) - COO - C_6H_5$.

Das oben beschriebene Chloradditionsproduct konnte wegen seiner Unbeständigkeit nicht in grösseren Mengen erhalten und zu weiteren Versuchen verwandt werden. Es

[1]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XVI, S. 2815.
[2]) Ann. d. Chem., Bd. 275, S. 1.

wurde desshalb versucht, ein Verseifungsproduct desselben mit Wasser zu gewinnen, zu dessen Darstellung in folgender Weise verfahren wurde.

Erhitzt man Anhydrohippursäurephenylester mit der dreifachen Menge Phosphorpentachlorid am Rückflusskühler, so erfolgt alsbald unter merklicher Entwicklung von Salzsäure klare Lösung. Wird diese in kaltes Wasser gegossen, so scheidet sich eine weiche Masse aus, welche während des Auswaschens mit Wasser allmälig erstarrt. Die trockene Masse wird zur Beseitigung nicht krystallisirender Beimengungen mit Aether gewaschen und aus viel heissem Wasser umkrystallisirt. Man erhält sie so in farblosen feinen Nädelchen, welche in Wasser sehr schwer, leichter in Alkohol löslich sind. Sie schmelzen bei 170°.

Diese Substanz ist frei von Chlor.

Die Analysen ergaben Werthe, welche auf einen Körper, der zwei Atome Wasserstoff und zwei Atome Sauerstoff mehr enthält, als der Anhydroester, gut stimmen:

I. a) 0,1418 gr. Substanz gaben 0,345 gr. Kohlensäure, entsprechend 66,36 % C. und 0,062 gr. Wasser, entsprechend 4,85 % H.

b) 0,1232 gr. Substanz gaben 0,2997 gr. Kohlensäure, entsprechend 66,34 % C. und 0,055 gr. Wasser entsprechend 4,95 % H.

II. 0,2102 gr. Substanz ergaben bei 15° C. und 732 mm. B. 9,9 cbcm. feuchten Stickstoff, entsprechend 5,04 % N.

Berechnet auf $C_{15}H_{13}NO_4$:		Gefunden: I.	II.
C	= 66,42 %	66,36 %	66,34 %.
H	= 4,79 »	4,85 »	4,95 »
N	= 5,17 »	5,04 »	—
O	= 23,61 »	—	—
	99,99 %		

Diese Substanz zerfällt beim Erhitzen mit Alkalien leicht unter Bildung von Phenol, Benzoësäure, Ammoniak und Oxalsäure. Die Bildung der letzteren Säure erfolgte dabei nicht quantitativ, während die Abspaltung von Ammoniak quantitativ verläuft. Letzteres wurde im Destillate durch Titriren bestimmt.

Lässt man die Natronlauge sehr vorsichtig zwischen 25—30° kurze Zeit einwirken, so liefert die Spaltung zunächst Benzamid und Phenol und eine Säure in geringer Menge, welche mit Phenylhydrazin eine in Wasser unlösliche Verbindung gibt, und danach nichts anderes sein kann, als Glyoxylsäure. Leider konnte ich bei noch so vorsichtigem Arbeiten nicht soviel Hydrazon erhalten, um zur Analyse genügend Substanz zu haben. Indessen stimmte sein Schmelzpunkt annähernd mit dem des Glyoxylsäurephenylhydrazons.

Die Analyse des oben abgeschiedenen Benzamids gab folgende Werthe:

I. 0,1643 gr. Substanz lieferten 0,421 gr. Kohlensäure, entsprechend 69,83 % C. und 0,0905 gr. Wasser, entsprechend 6,11 % H.

II. 0,2322 gr. Substanz lieferten bei 14° C. und 720 mm. B. 23,5 cbcm. feuchten Stickstoff, entsprechend 11,5 % N.

Berechnet:	Gefunden:
C = 69,42 %	69,83 %.
H = 5,79 «	6,11 »
N = 11,57 »	11,50 »

Ein weiterer Beweis, dass die Substanz den Oxyhippursäurephenylester darstellt, ergibt sich aus seinem Verhalten gegen Essigsäureanhydrid. Kocht man nämlich den Oxyester während 5 bis 10 Minuten mit der dreifachen Menge Essigsäureanhydrid am Rückflusskühler, und giesst das Reactionsproduct auf Eis, so erstarrt dasselbe nach wiederholtem Auswaschen mit viel Wasser bald, und kann durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus heissem Alkohol in glänzenden Schüppchen vom Schmelzpunkt 171—173° erhalten werden.

Die Analysen ergaben Werthe, welche genau auf ein Acetylderivat, den

Acetyloxyhippursäurephenylester

$C_6H_5 - CO - NH - CH(OCH_3CO) - COOC_6H_5$

stimmten.

I. 0,1637 gr. Substanz gaben 0,3918 gr. Kohlensäure, entsprechend 65,24 % C. und 0,0755 gr. Wasser entsprechend 5,12 % H.

II. 0,1774 gr. Substanz gaben bei 11° C. und 745 mm. B. 6,9 cbcm. feuchten Stickstoff, entsprechend 4,45 % N.

Berechnet auf $C_{17}H_{15}NO_5$:	Gefunden:
C = 65,17 %	65,24 %.
H = 4,79 »	5,12 »
N = 4,47 »	4,45 »
O = 25,49 »	—
99,92 %	

Der Acetylhippursäureester erleidet durch Alkalien Spaltung in Phenol, Essigsäure, Benzoësäure, Ammoniak und Oxalsäure.

Der Oxyhippursäurephenylester kann auch durch directe Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Hippursäurephenylester erhalten werden, und entspricht in seiner Zusammensetzung ganz einem von Rügheimer[1]) aus Hippursäureäthylester und Phosphorpentachlorid als Zwischenproduct bei der Darstellung des Hippuroflavins erhaltenen Oxyhippursäureäthylester $C_6H_5CO - NH - CH(OH) - COOC_2H_5$.

Ebenso wie die Hippursäureester verhalten sich Condensationsproducten gegenüber auch die Benzoyl-Amidopropionsäureester.

B. Versuche mit Benzoylamidopropionsäure.

Das Ausgangsmaterial wurde nach dem von Baum[2]) und Brenzinger[3]) angegebenen Verfahren gewonnen:

10 gr. Alanin werden in 100 cbcm. Wasser und 300 cbcm. 10procentiger Natronlauge gelöst und mit 45 cbcm. Benzoylchlorid unter guter Kühlung durchgeschüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist. Das gebildete Benzoylalanin und die Benzoësäure werden mit Salzsäure abgeschieden und getrocknet, das trockene Product zur Entfernung der Benzoësäure mit der fünffachen Menge alkoholfreiem Aether ausgeschüttelt und die letzten Spuren mit Petroläther ausgewaschen. Durch Umkrystallisiren des Rückstandes aus

[1]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XXVI, S. 2319.
[2]) Zeitschrift f. physiol. Chem., Bd. IX. S. 467.
[3]) Inaugural-Dissertation, Erlangen 1891.

heissem Wasser erhält man reines, in sechsseitigen Blättchen krystallisirendes Benzoylalanin vom Schmelzpunkt 165 –166°.

1. Benzoylamidopropionsäurephenylester

$$CH_3 - CH\begin{cases} NH - CO - C_6H_5 \\ COO - C_6H_5 \end{cases} = C_{16}H_{15}NO_3.$$

Zur Darstellung des Esters wurden je 10 gr. Benzoylalanin mit 5 gr. Phenol gemengt und unter Zugabe von 6—8 gr. Phosphoroxychlorid in kleinen Portionen bei Wasserbadtemperatur solange erhitzt, bis klare Lösung eingetreten ist. Das Reactionsproduct wird in Wasser gegossen und mit Sodalösung und Wasser solange ausgewaschen, bis es krystallinisch erstarrt. Durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Alkohol wird der Ester gereinigt. Er bildet weisse Nädelchen vom Schmelzpunkt 132°, welche sich in Alkohol und Aether, schwer in Petroläther und Schwefelkohlenstoff lösen. Die Ausbeuten betrugen 70—80% des angewandten Benzoylanins.

Analysen:

I. 0,188 gr. Substanz lieferten 0,487 gr. Kohlensäure, entsprechend 70,74 % C. und 0,101 gr. Wasser, entsprechend 5,97 % H.

II. 0,2087 gr. Substanz ergaben bei 16° C. und 756 mm. B. 9,1 cbcm. feuchten Stickstoff, entsprechend 5,09 % N.

Berechnet auf $C_{16}H_{15}NO_3$:	Gefunden:
C = 71,04 %	70,74 %.
H = 5,58 »	5,97 »
N = 5,20 »	5,09 »
O = 17,94 »	—
99,76 %	

Der Ester geht bei Einwirkung von wässerigem oder weingeistigem Ammoniak sehr leicht in das schon von Brenzinger[1]) beschriebene Amid

$$CH_3 - CH\begin{cases} NHCO - C_6H_5 \\ CONH_2 \end{cases}$$

über.

[1]) Brenzinger, Inaugural-Dissertation, Erlangen 1891.

2. Anhydrobenzoylamidopropionsäurephenylester

$$C_6H_5 - CO - N - C - CH_3 \quad = C_{16}H_{13}NO_2$$
$$\diagdown\!\!\diagup\; C(OC_6H_5)$$

wird in einer Ausbeute von 30—40 % des angewandten Esters in folgender Weise erhalten:

Ein Theil Ester wird mit der 6—7 fachen Menge Phosphoroxychlorid während einer Viertelstunde bis zum Siedepunkte des letzteren erhitzt, das Reactionsproduct in Wasser gegossen und nach wiederholtem Auswaschen mit verdünnter Natronlauge mit Wasserdämpfen destillirt. Die übergehenden Oeltropfen erstarren bald krystallinisch und können durch Umkrystallisiren aus Alkohol in grossen tafelförmigen Krystallen vom Schmelzpunkt 41—42° erhalten werden.

Der Anhydroester ist in Wasser unlöslich, in Alkohol, Aether, Benzol und Eisessig löst er sich leicht, schwer in Petroläther. Von Natronlauge wird er, wie der Anhydrohippursäureester, nicht im geringsten angegriffen, und zeigt überhaupt mit diesem in jeder Beziehung die grösste Aehnlichkeit.

Analyse:

I. 0,1575 gr. Substanz lieferten 0,4416 gr. Kohlensäure, entsprechend 76,44 % C und 0,079 gr. Wasser, entsprechend 5,58 % H.

II. 0,1775 gr. Substanz gaben bei 12° C. und 742 mm. B. 8,8 cbcm. feuchten Stickstoff, entsprechend 5,40 % N.

Berechnet auf $C_{16}H_{13}NO_2$:	Gefunden:
C = 76,49 %	76,44 %.
H = 5,18 »	5,58 »
N = 5,57 »	5,40 »
O = 12,74 »	—
99,98 %	

Es war von vornherein anzunehmen, dass dieser Körper sich gegen Phosphorpentachlorid in gleicher Weise verhalten würde, wie der Anhydrohippursäurephenylester (vergl. Ber. XXVI 2644). Die genauere Untersuchung lehrte aber, dass hier doch ein Unterschied besteht.

Wenn man mit diesem Anhydroester genau so verfährt, wie es bei der Darstellung des Oxyhippursäureesters beschrieben wurde, gelingt es leicht, ein chlorhaltiges Product zu erzielen, bei welchem die Verseifung nicht so vollständig eingetreten ist, wie es bei der Bildung des Oxyhippursäureesters der Fall ist. Als Product dieser Reaction entsteht der

3. Benzoylamido-α-Chlorpropionsäurephenylester

$$CH_3 - C\begin{cases} NH(CO\,C_6H_5) \\ Cl \\ COO\,C_6H_5 \end{cases} = C_{16}H_{14}NClO_3.$$

Derselbe bildet sich in Ausbeuten von 30—40 % des Ausgangsmaterials, wenn Benzoylamidopropionsäurephenylester oder dessen Anhydroproduct mit der 5—6fachen Menge Phosphorpentachlorid während 10 Minuten auf eine 110° nicht übersteigende Temperatur gebracht werden. Das Reactionsproduct wird in kaltes Wasser oder auf Eis gegossen, sehr viel ausgewaschen und nach Erstarren, was erst nach mindestens eintägigem Auswaschen erfolgt, durch Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt.

Der Benzoylamido-α-Chlorpropionsäureester stellt hübsche, bei 137° schmelzende sechsseitige Tafeln dar. Er löst sich in fast allen Lösungsmitteln.

Analysen:

I. a) 0,1579 gr. Substanz lieferten 0,3676 gr. Kohlensäure, entsprechend 63,46 % C und 0,0623 gr. Wasser, entsprechend 4,38 % H.
b) 0,1942 gr. Substanz lieferten 0,451 gr. Kohlensäure, entsprechend 63,33 % C und 0,0793 gr. Wasser, entsprechend 4,53 % H.

II. 0,1063 gr. Substanz ergaben bei 22° C und 733 mm B. 4,8 cbcm. feuchten Stickstoff entsprechend 4,9 % N.

III. 0,1515 gr. Substanz lieferten 0,0705 gr. Chlorsilber, entsprechend 11,54 % Cl.

Berechnet auf $C_{16}H_{14}NClO_3$:		Gefunden: I.	II.
C	= 63,36 %	63,46 %	63,33 %.
H	= 4,62 »	4,38 »	4,53 »
N	= 4,62 »	4,90 »	—
Cl	= 11,55 »	11,54 »	—
O	= 15,84 »	—	—
	99,99 %		

Molekulargewichtsbestimmung.

Naphtalin:	Substanz:	Erstp. d. Naphtalin:	Erniedrigung:
10,0	0,1405	78,28	0,33

Molekulargewicht:

Berechnet:	Gefunden:
303,5	298

Das Verhalten dieses chlorhaltigen Körpers erinnert in mehreren Beziehungen an den Oxyhippursäurephenylester. Mit Alkalien wird die Chlorverbindung noch leichter als der letztere gespalten, wobei Salzsäure, Phenol, Ammoniak und Benzoësäure gebildet werden.

Ausserdem entsteht eine Säure, welche mit Phenylhydrazin ein unlösliches Hydrazon bildet. Letzteres konnte wegen harziger Beimengungen nicht im reinen Zustande erhalten werden. Der Schmelzpunkt lag bei 189°. Der Bildung der Glyoxylsäure aus dem Oxyhippursäurephenylester würde im vorliegenden Falle die Abspaltung von Brenztraubensäure entsprechen, deren Hydrazon ohne Zweifel vorlag, wenn es auch nicht rein erhalten werden konnte.

Essigsäureanhydrid wirkte auf obigen Benzoylamido-α-Chlorpropionsäureester nicht ein. Bei kurzem Einwirken desselben wurde das Ausgangsmaterial unverändert wiedererhalten, bei längerem Einwirken trat vollständige Zersetzung des Chlorkörpers ein.

Wenn man bei der Darstellung dieser Chlorverbindung die zweite der früher beschriebenen Methoden befolgt, durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf den Benzoylamidopropionsäureester, so wird neben dem Chlorproduct auch in wechselnden Mengen der Anhydrokörper gebildet. Diese Bildung ist leicht verständlich, wenn man sich erinnert, dass ein erheblicher Theil des Phosphorpentachlorid bei der Reaction in Phosphoroxychlorid übergeht, und dann auf den unveränderten Ester wasserabspaltend wirkt.

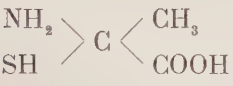
Bei dieser Reaction wurde zuweilen ein dritter Körper in kleinen Mengen erhalten, der sich hauptsächlich dann bildete, wenn das beim Eingiessen des Reactionsproductes in Wasser durch Zersetzung der Chloride des Phosphors sich erwärmende Waschwasser nicht rasch durch frisches Wasser ersetzt wurde.

Dieses neue Product stellt ein weisses, chlorfreies, aber stickstoffhaltiges, in allen Lösungsmitteln ausserordentlich schwer lösliches Pulver vom Schmelzpunkt 220—230° dar. Mehrere Analysen dieser Substanz führten zu Werthen, die zeigten, dass keine ganz reine Verbindung vorlag; da ausserdem die Substanz immer nur in sehr geringen Mengen gebildet wird, wurde sie nicht weiter untersucht.

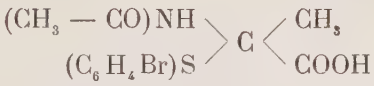
C. Synthese der Mercaptursäuren.

Mercaptursäuren haben Baumann und Preusse[1]) Säuren benannt, welche, wie diese Autoren und Jaffé fanden, in dem Harn von Hunden nach Verfütterung von Chlor-[2]), Brom- oder Jodbenzol auftreten.

Diese Säuren stehen in naher Beziehung zu der α-Amido-α-Thiopropionsäure, dem Cysteïn, welches durch Reduction aus dem Cystin gebildet wird, wie aus folgenden Formeln ersichtlich ist:



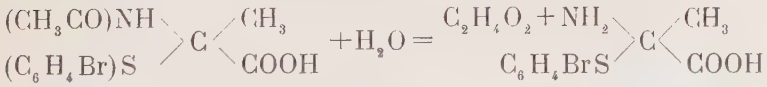
Cysteïn.



Bromphenylmercaptursäure.

Die Constitution der Mercaptursäuren ist von Baumann und Preusse durch die Art und Weise der Spaltung der Mercaptursäuren bei der Einwirkung von Säuren und von Alkalien bewiesen worden.

Beim Kochen der Mercaptursäuren mit mässig verdünnter Schwefelsäure wird aus der Bromphenylmercaptursäure zunächst unter Abspaltung von Essigsäure die α-Bromphenylthio-α-Amidopropionsäure gebildet:



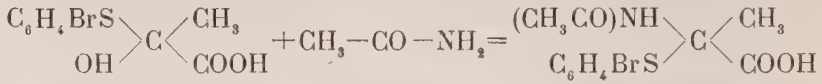
Bromphenylmercaptursäure. α-Bromphenylthio-α-Amidopropionsäure.

[1]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XII, S. 806, Bd. XVIII, S. 258; Zeitschrift f. physiol. Chem., Bd. V, S. 309.

[2]) M. Jaffé, D. chem. Ges., Bd. XII, S. 1092.

Diese Säure wird beim Kochen mit Alkalien weiter gespalten unter Bildung von Ammoniak, Bromphenylmercaptan und Brenztraubensäure. Der Nachweis der Brenztraubensäure gelingt bei dieser Verseifung nur dann, wenn man das Alkali möglichst vorsichtig und kurze Zeit hat einwirken lassen. In diesem Falle kann die gebildete Brenztraubensäure durch die Ueberführung in das von E. Fischer und Jourdan beschriebene Hydrazonderivat sicher erkannt werden.

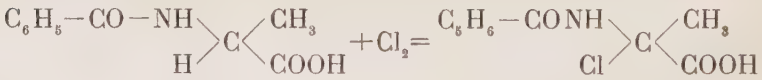
Baumann[1]) hat früher versucht, die Mercaptursäuren aus den Additionsproducten von Brenztraubensäure und Mercaptanen im Sinne der folgenden Gleichung zu erhalten:



α-Thiobromphenyl-α-Oxypropionsäure. Acetamid. Bromphenylmercaptursäure.

Allein die grosse Unbeständigkeit jener Additionsproducte verhinderten den Eintritt der beabsichtigten Reaction.

Auf anderem Wege versuchte Brenzinger[2]) zu diesen Körpern zu gelangen, indem er zunächst ein Halogensubstitutionsproduct des Benzoylalanins durch Einwirkung von Chlor auf das letztere zu gewinnen sich bemühte:



Benzoylanin. α-Chlor-α-Benzoylamidopropionsäure.

Brenzinger's Versuche, welche er in seiner Dissertation desshalb nur kurz erwähnt, scheiterten schon an dem Umstande, dass es ihm nicht gelang, das Halogensubstitutionsproduct des Benzoylalanins zu gewinnen.

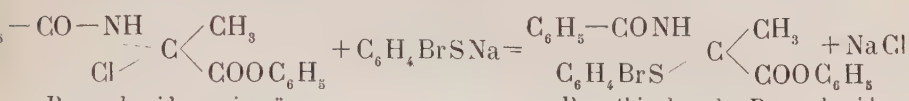
Aus dem zweiten Theile der vorliegenden Arbeit ist ersichtlich, dass ich den von Brenzinger gesuchten Körper, die α-Chlor-α-Benzoylamidopropionsäure, in dem früher beschriebenen Ester in Händen hatte. Es lag daher nichts

[1]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XVIII., S. 258.

[2]) Inaugural-Dissertation, Erlangen 1891.

näher, als mit dieser Substanz die Versuche zur Synthese der Mercaptursäuren wieder aufzunehmen.

Aus der Sammlung des Laboratoriums stand mir eine hinreichende Quantität von Para-Bromphenylmercaptan, welches als Spaltungsproduct der Bromphenylmercaptursäure gewonnen worden war, zur Verfügung. Ich habe desshalb mit diesem Mercaptan folgende Einwirkung versucht:



or-α-Benzoylamidopropionsäure-phenylester.

α-Bromthiophenyl-α-Benzoylamido-propionsäurephenylester.

Das Product dieser Reaction würde sich von der Bromphenylmercaptursäure nur dadurch unterscheiden, dass es statt einer Acetylgruppe einen Benzoylrest in gleicher Bindung enthielte, und den Phenylester der Säure darstellte.

Der Versuch, welcher wegen der Leichtigkeit, mit welcher das Chlorproduct verseift wird, mit grosser Sorgfalt angestellt werden muss, wobei insbesondere jeder Ueberschuss von freiem Alkali zu vermeiden ist, ergab eine vollkommene Bestätigung der obigen Voraussetzung. Es gelang, auf diesem Wege einen Körper zu erhalten, der zu den Mercaptursäuren in der allernächsten Beziehung steht, wodurch ein Weg, zur Synthese dieser Körper zu gelangen, eröffnet ist. Hierbei ist zu bemerken, dass die durch den Stoffwechsel gebildeten Mercaptursäuren optisch activ (linksdrehend) sind, während die synthetisch gebildeten Producte wie immer inactive Modificationen darstellen.

1. α-Bromthiophenyl-α-Benzoylamidopropionsäurephenylester

$$CH_3 - C \begin{matrix} SC_6H_4Br \\ NH(CO\,C_6H_5) \\ COO\,C_6H_5 \end{matrix} = C_{22}H_{18}NBrSO_3.$$

Bringt man zu einer ziemlich concentrirten alkoholischen Lösung von α-Benzoylamido-α-Chlorpropionsäurephenylester eine alkoholische Lösung der Natriumverbindung des Bromphenylmercaptans im kleinen Ueberschuss, so findet alsbald

Abscheidung von Chlornatrium statt, und nach kurzem Stehen erstarrt das Gemisch zu einem dicken Krystallbrei, der abfiltrirt und wiederholt aus Alkohol umkrystallisirt wurde. Die so erhaltene Substanz bildet lange Krystallbüschel, ist in Wasser unlöslich, in kaltem Alkohol ziemlich schwer, in heissem Alkohol leicht löslich; in kaltem Aether löst sie sich schwierig, in Chloroform sehr leicht. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 143°.

Analysen:

I. a) 0,2311 gr. Substanz lieferten 0,4936 gr. Kohlensäure, entsprechend 58,24 % C und 0,076 gr. Wasser, entsprechend 3,65 % H.
b) 0,2128 gr. Substanz lieferten 0,455 gr. Kohlensäure, entsprechend 58,22 % C und 0,072 gr. Wasser, entsprechend 3,75 % H.

II. 0,2195 gr. Substanz gaben bei 13° C und 750 mm. B. 6,1 cbcm feuchten Stickstoff, entsprechend 3,18 % N.

III. 0,1458 gr. Substanz lieferten 0,0606 gr. Bromsilber, entsprechend 17,69 % Br.

IV. 0,1723 gr. Substanz lieferten 0,0875 gr. Baryumsulfat, entsprechend 6,97 % S.

Berechnet auf $C_{22}H_{18}NBrSO_3$:		Gefunden: I.	II.
C	= 57,87 %	58,24 %	58,22 %.
H	= 3,94 »	3,65 »	3,75 »
N	= 3,07 »	3,18 »	—
Br	= 17,54 »	17,69 »	—
S	= 7,01 »	6,97 »	—
O	= 10,50 »	—	—
	99,93 %		

Mit Natronlauge wird obiger Ester schon nach kurzem Kochen gespalten. Erhitzt man dabei so lange, bis deutlich Ammoniak wahrgenommen werden kann, säuert dann mit Essigsäure im grossen Ueberschuss an, filtrirt von dem abgeschiedenen Bromphenylmercaptan ab und versetzt das klare Filtrat mit einer stark verdünnten Lösung von essigsaurem Phenylhydrazin, so scheidet sich schon bei gelindem Erwärmen ein in feinen Nädelchen krystallisirendes Hydrazon aus. Dieses Hydrazon scheint indess keine einheitliche Substanz, sondern ein Gemenge von Brenztraubensäurephenylhydrazon mit einem bromphenylmercaptanhaltigen Körper zu sein, und die verschiedensten Versuche, das Brenztraubensäurehydrazon aus diesem Gemenge zu isoliren, sind misslungen.

In gleicher Weise, wie mit Natronlauge, wird obiger Ester auch durch Barytwasser gespalten.

2. α-Bromthiophenyl-α-Benzoylamidopropionsäureamid

$$CH_3 - C \begin{cases} SC_6H_4Br \\ NH(CO - C_6H_5) \\ CONH_2 \end{cases} = C_{16}H_{15}N_2O_2SBr.$$

Der oben beschriebene Bromthiophenyl-Benzoylamidopropionsäureester geht, in alkoholische Lösung mit alkoholischem Ammoniak versetzt, leicht schon bei gewöhnlicher Temperatur in ein Amid von obiger Zusammensetzung über. Dasselbe krystallisirt aus der heiss gesättigten alkoholischen Lösung in langen Nadeln. Es ist in Wasser fast unlöslich. In Aether und in kaltem Alkohol löst es sich schwer, leicht in heissem absolutem Alkohol und Eisessig, schwer in Petroläther, bräunt sich bei 190° und schmilzt bei 201°.

Analysen:

I. 0,1902 gr. Substanz lieferten 0,3524 gr. Kohlensäure, entsprechend 50,52 % C und 0,0645 gr. Wasser, entsprechend 3,76 % H.

II. 0,1992 gr. Substanz ergaben bei 19° C. und 737 mm. B. 13,1 cbcm. feuchten Stickstoff, entsprechend 7,20 % N.

III. 0,215 gr. Substanz gaben 0,1055 gr. Bromsilber, entsprechend 20,90 % Br und 0,128 gr. Baryumsulfat, entsprechend 8,17 % S.

	Berechnet auf $C_{16}H_{15}N_2O_2SBr$:	Gefunden:
C	= 50,65 %	50,52 %.
H	= 3,95 »	3,76 »
N	= 7,38 »	7,20 »
S	= 8,44 »	8,17 »
Br	= 21,10 »	20,90 »
O	= 8,44 »	—
	99,96 %	

Molecular gewichtsbestimmung.

Naphtalin:	Erstarrp. dess.:	Substanz:	Erniedrigung:
20,0	79,28	0,1011	0,105

Molecular gewicht:

Berechnet:	Gefunden:
379	337

Versuche, aus diesem Säureamid mit mässig verdünnter Salzsäure die freie Säure zu isoliren, sind an der leichten Spaltbarkeit desselben gescheitert, indem schon nach kurzem Einwirken derselben bei Wasserbadtemperatur Bromphenylmercaptan und Ammoniak abgespalten wurden. Darnach ist es verständlich, dass man auf diesem Wege die freie Säure nicht gewinnen konnte.

3. α-Bromthiophenyl-α-Benzoyllactimid

$$\begin{matrix} C_6H_4BrS \\ CH_3 \end{matrix} \Big\rangle C \Big\langle \begin{matrix} N(CO - C_6H_5) \\ | \\ CO \end{matrix} = C_{16}H_{12}NBrSO_2.$$

Der in Vorstehendem beschriebene Ester ist nicht das einzige Reactionsproduct, welches bei der Einwirkung von Bromphenylmercaptid auf den Benzoylamidochlorpropionsäureester gebildet wird. Neben demselben wurde noch ein zweiter Körper in kleinen Mengen gewonnen, welche sich durch seine Unlöslichkeit in kaltem Alkohol von dem ersteren unterschied und so leicht von ihm getrennt werden konnte.

Die Bildung des zweiten Körpers ist abhängig von der Temperatur. Werden die Lösungen der beiden in Reaction tretenden Substanzen heiss gemischt, so entsteht vorwiegend der zweite Körper. Auch die Gegenwart einer minimalen Menge von überschüssigem Mercaptid begünstigt die Bildung des letzteren.

Bei mehreren Darstellungen habe ich, als diese Verhältnisse noch unaufgeklärt waren, nur den zweiten Körper erhalten.

Derselbe bildet filzige, weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 153 — 155°, sehr leicht löslich in Chloroform und Benzol, schwerer in den andern Lösungsmitteln.

Analysen:

I. 0,2195 gr. Substanz lieferten 0,4284 gr. Kohlensäure entsprechend 53,22 % C und 0,0615 gr. Wasser, entsprechend 3,11 % H.

II. 0,2017 gr. Substanz ergaben bei 14,5° C. und 732 mm. B 6,8 cbcm. feuchten Stickstoff, entsprechend 3,77 % N.

III. 0,1405 gr. Substanz lieferten 0,0725 gr. Bromsilber, entsprechend 21,92 % Br.

IV. 0,1490 gr. Substanz lieferten 0,091 gr. Baryumsulfat, entsprechend 8,66 % S.

Berechnet auf $C_{16}H_{12}NBrSO_2$:		Gefunden:
C	= 53,03 %	53,22 %.
H	= 3,31 »	3,11 »
N	= 3,86 »	3,77 »
Br	= 22,10 »	21,92 »
S	= 8,83 »	8,66 »
O	= 8,83 »	—
	99,96 %	

Molecular gewichtsbestimmung.

Naphtalin:	Substanz:	Erniedrigung:	Molecular gewicht: Berechnet:	Gefunden:
10,0	0,108	0,21	362	360

Zum Unterschied von dem oben beschriebenen Ester ist dieses Anhydrid mit Natronlauge nur noch schwer spaltbar. Durch alkoholisches Ammoniak wird er eben so leicht, wie der Ester, in das Amid der Bromthiophenylbenzoylamidopropionsäure übergeführt. Dabei konnte leicht nachgewiesen werden, dass bei dieser Reaction kein Phenol gebildet wurde, denn die ammoniakalische Flüssigkeit, von dem abgeschiedenen Amid abfiltrirt und bei niederer Temperatur zur Trockne verdunstet, hinterliess keine Spur von Phenol.

Analyse dieses Amids:

0,18 gr. Substanz lieferten bei 20° C. und 739 mm. B. 11,6 cbcm. feuchten Stickstoff, entsprechend 7,21 % N.

Berechnet:	Gefunden:
N = 7,38 %	7,21 %.

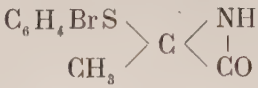
Demnach ergibt sich für dieses Anhydrid folgende Constitution:

$$\begin{matrix} C_6H_4BrS \\ CH_3 \end{matrix} \Big> C \Big< \begin{matrix} N - (CO - C_6H_5) \\ | \\ CO \end{matrix}$$

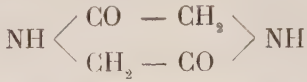
und ist, wie hieraus ersichtlich, dasselbe ein Analogon des von Baumann und Preusse[1]) durch Erhitzen von Brom-

[1]) Ber. d. D. chem. Ges., Bd. XVIII, S. 258.

phenylmercaptursäure oder Bromphenylcysteïn mit Essigsäureanhydrid auf 140° erhaltenen Bromphenylcystoïn:



Die Entstehung des beschriebenen Anhydrids auf dem angegebenen Wege ist in gewisser Beziehung ähnlich der Bildung des Glycocoll-Anhydrids



aus dem Glycocolläther, welches, wie Curtius und Goebel[1]) gefunden haben, schon erfolgt, wenn der Ester in wässeriger Lösung einige Zeit stehen bleibt. In beiden Fällen tritt die Anhydridbildung bei der Verseifung des Esters ein.

Da die Mercaptursäuren, wie Baumann gezeigt hat, zum Cysteïn und zum Cystin in der nächsten Beziehung stehen, so war nach dem bisherigen auch die Möglichkeit gegeben, das gechlorte Benzoylalanin zur Synthese dieser Körper zu verwenden.

Durch einige vorläufige Versuche habe ich mich überzeugt, dass durch Einwirkung von Kaliumsulfhydrat auf den gechlorten Körper in alkoholischer Lösung ein schwefelhaltiger Körper gebildet wird, welcher durch Oxydation mit Jod ein Disulfid liefert, aus welchem durch Spaltung mit Salzsäure im Rohr bei Wasserbadtemperatur ein Körper in minimaler Menge erhalten wurde, der das Verhalten des Cystins zeigt; doch mussten die Versuche in dieser Richtung wegen der sehr grossen Mengen des an und für sich schon schwer zu beschaffenden Benzoylamidochlorpropionsäureesters, die nöthig gewesen wären, um auch nur zur Analyse genügendes Material zu erhalten, auf spätere Zeit verschoben werden.

[1]) J. f. pr. Chem. (2), Bd. 37, S. 173.

Vorstehende Arbeit wurde im chem. Laboratorium der medicinischen Fakultät zu Freiburg i. Breisgau ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. E. Baumann, spreche ich für die überaus liebenswürdige Unterstützung, die er mir bei Ausführung vorliegender Arbeit jeder Zeit durch Rath und That hat angedeihen lassen, meinen tiefgefühlten Dank aus.

Franz Weiss.

Druckerei der «Str. N. N.», vrm. H. L. Kayser.